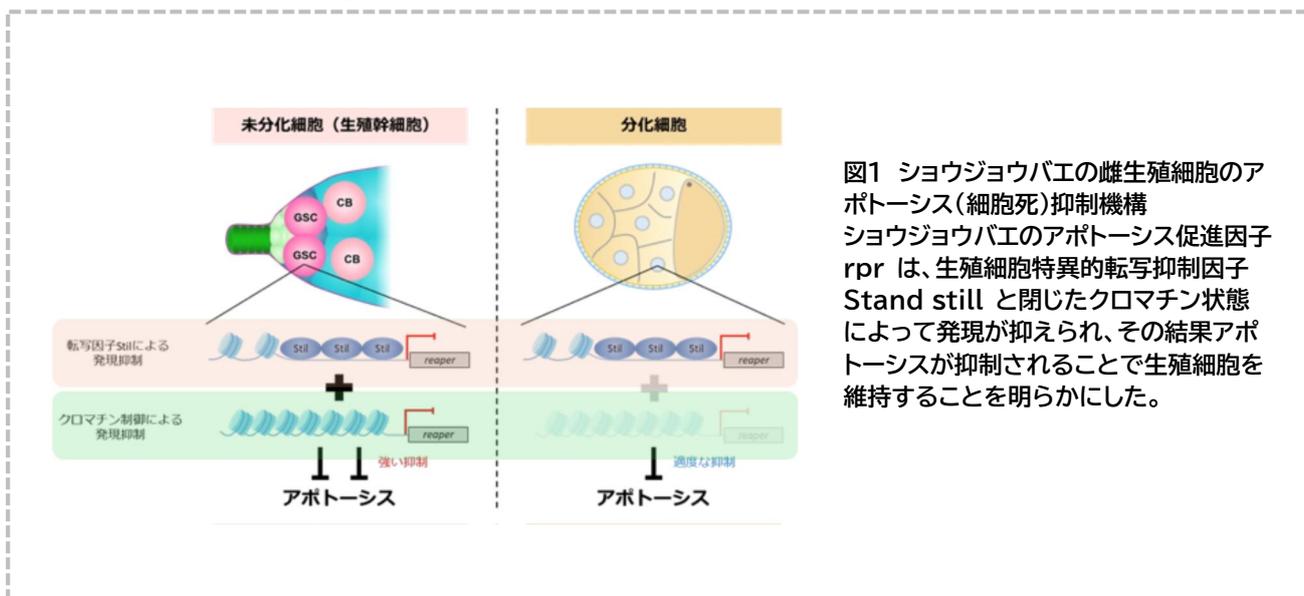


# 生殖細胞を守る二重の安全装置

## —細胞死遺伝子の誤作動を防ぐ仕組み—

### 概要

京都大学大学院生命科学研究科の甲斐歳恵教授（兼 大阪大学教授）らの研究グループは、ショウジョウバエの卵巢で、卵を作る生殖細胞において「プログラムされた細胞死（アポトーシス）」が過剰に起こらないよう制御される仕組みの一端を明らかにしました。私たちの体では、不要な細胞や異常な細胞を取り除くためにアポトーシスが働きます。しかし、生殖細胞では必要な細胞が誤って死んでしまうと繁殖能力に直接影響するため、細胞死は慎重に抑えられる必要があります。本研究では、細胞死を引き起こす遺伝子 *reaper* (*rpr*) が不用意に働かないようにする因子 Stand still (*Stil*) を同定しました。*Stil* を失うと卵巢の生殖細胞がほぼ消失し、*rpr* の発現増加とアポトーシスの誘導が起こることが分かりました。さらに、*Stil* は *rpr* の転写を抑えることで細胞死を防いでいることが示されました。また未分化の生殖細胞では、*rpr* が読み出されにくいクロマチン状態にあることが示唆されました。これらの結果から、生殖細胞では (1) *Stil* による転写抑制 と (2) 未分化段階での遺伝子が読み出されにくい状態 の二つの仕組みが重なることで、細胞死のスイッチが不用意に入らないよう守られている可能性が示されました。本研究成果は、2026年3月6日に米国の国際学術誌「PLoS Genetics」に掲載されます。



### 1. 背景

私たちの体では、不要な細胞や異常な細胞を除去するために、プログラムされた細胞死（アポトーシス）が働いています。しかし、生殖細胞（卵や精子のもとになる細胞）では、必要な細胞が誤って死んでしまうと繁殖能力に大きな影響が生じます。そのため卵巢では、「必要なときには細胞死を起こせる」一方で、「不要なタイミングでは細胞死を確実に抑える」精密な制御機構が存在すると考えられています。ショウジョウバエでは、細胞死を引き起こす遺伝子群の中でも *reaper* (*rpr*) が重要な役割を担います。しかし雌の生殖細胞で *rpr* がどのように普段は作動しないように抑えられているのかは十分に分かっていませんでした。また Stand still (*Stil*) は雌の生殖細胞の生存に必要であることが以前から知られていましたが、どの遺伝子をどのように制御しているのかといった分子機構は明らかになっていませんでした。

## 2. 研究手法・成果

本研究では、Stil の働きを失ったショウジョウバエの卵巣を解析しました。その結果、成虫になる時点で生殖細胞が著しく減少し、卵巣が十分に発達しないことを確認しました。さらに、生殖細胞ではアポトーシスの指標が増加していることが分かりました。解析を進めたところ、Stil の欠損によって細胞死遺伝子 *reaper (rpr)* の発現が増加することが明らかになりました。遺伝子制御領域を用いた解析から、Stil は *rpr* の転写（遺伝子の読み出し）を抑える働きを持つことが示されました。また未分化な生殖細胞（生殖幹細胞など）では、*rpr* の遺伝子領域が読み出されにくい状態にあることが示唆され、抑制的なクロマチン状態を示す特徴と一致する結果が得られました。これらの結果から、生殖細胞では Stil による転写抑制に加えて未分化段階でのクロマチンによる抑制が働くことで、細胞死遺伝子の誤作動を防ぐ二重の安全装置が存在する可能性が示されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

生殖細胞の数と質は、個体が次世代を残せるかどうかに関与する重要な要素です。本研究は、生殖細胞において細胞死のスイッチがどのように慎重に制御されているのかを理解する上で重要な知見を提供します。今回明らかになった二重の安全装置モデルは、生殖や発生の過程で起こる異常や、細胞死制御の破綻が関わるさまざまな現象を理解するための基盤になると期待されます。今後は、このような制御機構が他の生物や細胞タイプにも存在するのかを調べることで、細胞死制御の普遍的な原理の理解につながることが期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

科学技術振興機構：次世代研究者挑戦的研究プログラム、JPMJSP2138（松井将也）

日本学術振興会：学術変革領域研究（A）21H05275、科学研究費助成事業 25K02205（甲斐歳恵）

内藤記念科学振興財団：研究助成、J161503009（甲斐歳恵）

### <用語解説>

#### ※1 生殖細胞

卵や精子のもとになる細胞。種の存続のために次世代へ遺伝情報を受け継ぐ役割を担い、体細胞とは異なる特別な制御機構のもとで維持・分化され、厳密な品質管理機構によって保たれている。

#### ※2 転写抑制

遺伝子から情報を読み取る過程（転写）を抑える仕組み。特定のタンパク質（転写抑制因子）が DNA に結合し、遺伝子の働きを弱めたり止めたりすることで、必要な遺伝子だけが適切なタイミングで働くよう調節される。

#### ※3 *stand still (stil)*

ショウジョウバエの雌雄の生殖細胞に発現する遺伝子。*stil* を欠損すると、雌では生殖細胞が消失する。本研究により、Stil タンパク質は転写抑制因子として、アポトーシスを引き起こす *reaper (rpr)* の発現を抑え、生殖細胞が死なないう制御していることが明らかになった。

#### ※4 *reaper (rpr)*

ショウジョウバエにおいてアポトーシスを引き起こす代表的な因子。細胞内でアポトーシス抑制因子の働きを

阻害することで細胞死のスイッチを入れる役割を担い、その強い作用から、発生過程やストレス応答において厳密に制御されている。

#### ※5 アポトーシス

発生や組織の恒常性を保つため、細胞が自ら死ぬ仕組みで、不要になった細胞や異常な細胞を取り除く働きを担う。アポトーシスの制御異常は、癌や神経変性疾患などの様々な病気の原因となる。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Transcriptional Repression of *reaper* by Stand Still Ensures Female Germline Development in *Drosophila*

著者：Masaya Matsui, Shinichi Kawaguchi, and Toshie Kai

掲載誌：PLoS Genetics DOI：10.1371/journal.pgen.1012041

#### <研究に関するお問い合わせ先>

氏名 甲斐歳恵

所属・教授

TEL：070 2640 7536

E-mail：[kai.toshie.2w@kyoto-u.ac.jp](mailto:kai.toshie.2w@kyoto-u.ac.jp)